Aus dem Hygienischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
(Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten.)

Untersuchungen über den serologischen Krebsnachweis nach Lehmann-Facius.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU
MÜNSTER (WESTF.)

vorgelegt von

Hugo Middeldorf
aus Leveringhausen-Waltrop.

1937

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert, Quakenbrück.

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten.
Referent: Prof. Dr. K. W. Jötten.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Untersuchungen über den serologischen Krebsnachweis nach Lehmann-Facius.

Seit dem Beginn der biologischen Tumorforschung hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Unterschiede zwischen dem Tumorträger und dem gesunden Menschen zu erforschen und aus den Ergebnissen Schlüsse für die Aetiologie, Therapie und Diagnose der bösartigen Neubildungen zu ziehen. In erster Linie bezogen sich diese Arbeiten auf den Krebs, der Neubildung, die am häufigsten auftritt, und die deshalb für Untersuchungen am wichtigsten ist.

Neben zahlreichen Forschungen, die rein wissenschaftliches Interesse haben, sind Wege in der Krebsforschung eingeschlagen worden, die für viele Forscher einen Hinweis für eine Frühdiagnose geben. Die angewandten Methoden sind so zahlreich und in ihren Ergebnissen bei Nachprüfungen so unsicher und widersprechend, daß es sich erübrigt, auf alle in der Literatur angegebenen Verfahren einzugehen.

Besonderes Interesse verdienen die Methoden, welche darauf hinzielen, serologische Veränderungen nachzuweisen und so an dem Geschwulstträger einen Tumor zu diagnostizieren.

Ein Teil dieser Methoden ist angegeben worden unter der Voraussetzung, daß der Krebs durch einen bisher noch unbekannten Erreger entstehe, und daß dieser dann Veränderungen immunisatorischer Art bewirken könne; oder von der Annahme ausgehend, daß der Organismus des Tumorträgers oder der Tumor selbst von gesunden Individuen sich unterscheide und eine spezifische Veränderung aufweise.

Eine Reihe Forscher (Ranzi, Kullmann, Salomon, Mertens, Löffler, Engel u. a.) behandelten Versuchstiere mit Tumorextrakten und prüften die dann gewonnenen Seren der Versuchstiere mit Krebsextrakten oder mit Seren Krebskranker auf Niederschläge. Diese Versuche hatten unspezifische Resultate, weil an den Seren oder Tumorextrakten auch Antigene gebunden waren, die nicht spezifisch für Tumoren waren und deshalb die Bildung von Antikörpern anregten, die nicht nur gegen die Tumorantigene gerichtet waren, sondern auch gegen die Antigene, welche sonst noch im Serum oder Tumorgewebe waren. Die Methoden der zitierten Autoren sind verfeinert worden, haben aber keine Bedeutung erlangt.

Andere Verfahren (nach Kelling, Kahn, Kraus, Calmette, v. Graff) beruhen auf dem unterschiedlichen Verhalten der Hämolyse bei normalen und Krebsseren; die Erfolge aber waren sehr unsicher und unspezifisch.

V. Dungern machte sich die größere Empfindlichkeit und Spezifität des Komplementbindungsverfahrens zunutze und glaubte in einer modifizierten Wassermannschen Reaktion einen serologischen Krebsnachweis gefunden zu haben. Diese Methode hat sich auch nicht bewährt.

Die von Ascoli angegebene Reaktion beruht auf der Verschiedenheit der Oberflächenspannung bei Immunseren mit Antigenen. Seine Methode, die als Meiostagminreaktion benannt wurde, ist von Stammler, Watermann u. a. weiter ausgearbeitet worden, ohne jedoch spezifischer geworden zu sein.

Abderhalden prüfte das Serum von Geschwulstträgern auf den Gehalt von Abwehrfermenten, die imstande sind, zugefügte Tumorzellen aufzulösen. Seine Untersuchungen sind weitergeführt und vereinfacht worden von Kottmann, Pregel, De Crinis, Lüttge, Merz, Hirsch und der Sellheimschen Schule. Die daraus entstandenen Reaktionen waren praktisch nicht so bedeutungsvoll, daß sie sich gehalten haben.

H. Kahn gab einen Krebsnachweis an, der darauf beruht, daß im Blute Tumorkranker bestimmte Albumine vermindert sind. Durch Bestimmung des Albumins mit einem Colorimeter sollten Carcinome diagnostiziert werden können.

Cutanreaktionen wurden entwickelt; das Serum von Tieren, die mit Krebsgewebe behandelt waren, wurde intracutan gespritzt. Tumorkranke zeigten als Reaktion eine umschriebene Entzündung oder Nekrose, während bei negativem Ausfall eine vorübergehende Hyperämie auftritt. Diese Reaktionen hatten einen sehr unzuverlässigen Ausfall.

Eine neue Perspektive in der Serologie der bösartigen Neubildungen wurde durch die Feststellungen von Freund, Kaminer und Neuberg eröffnet. Sie stellten unabhängig voneinander fest, daß das normale menschliche Serum die Fähigkeit besitzt, Carcinomzellen aufzulösen. Sie fanden im Serum Krebskranker eine Substanz, die zugesetzte carcinomatöse Zellen schützt, das normale Serum löst diese Zellen auf. Diese zytolytische Fähigkeit schreiben sie einer Fettsäure zu. Von diesen Feststellungen ausgehend haben sie 2 Reaktionen ausgebaut.

Fuchs benutzt die Fähigkeit des Serums Krebskranker, das Fibrin gesunder Menschen abzubauen, zu einem Krebsnachweis. Seine Reaktion wird in letzter Zeit viel nachgeprüft, und es wird ihr eine hohe Spezifität und Zuverlässigkeit zugestanden.

Die Konzentrationsveränderungen der Kalium- und Magnesiumionen bei frisch entnommenem Blut untersucht Links, um daraus Schlüsse auf maligne und benigne Entartungen zu ziehen.

In letzter Zeit hat die Krebsdiagnostik nach G. Klein größere Beachtung gefunden. Seine Methodik geht auf die Freund-Kaminersche Reaktion zurück, sie beruht im wesentlichen darauf, daß zu einer Krebszellenemulsion das vorbehandelte zu untersuchende Serum gefügt wird, und daß dann die Zahl der gelösten Zellen mit den ungelösten Zellen prozentual verglichen wird. Die Technik ist so schwierig, daß eine Nachprüfung nur in Speziallaboratorien möglich ist. Die diagnostischen Untersuchungen an 17 000 menschlichen Krebsseren zeigte einen positiven Ausfall von 92—100 %. Dazu im Widerspruch stehen die Angaben von Bartels, der eine Anzahl Seren untersuchen ließ und als Resultat eine völlige Unsicherheit der Kleinschen Reaktion feststellt.

H. Lehmann-Facius hat einen serologischen Krebsnachweis angegeben, der sich ebenfalls auf die Freund-Kaminerschen Feststellungen stützt. Er prüfte diese Reaktion unter zahlreichen verschiedenen Bedingungen, schaffte durch rein experimentelle Untersuchungen die theoretische Voraussetzung für seine serologische Krebsdiagnostik. Als Ergebnis entstand seine Reaktion, die für die Untersuchungen in dieser Arbeit maßgebend ist. Sein serologischer Nnachweis ist eine Antigen-Antikörperreaktion. Das Antigen ist im Tumor enthalten; Träger des spezifischen Antigens sind die Tumorlipoide. Die Antikörper sind im Serum in der Euglobinfraktion enthalten. Durch Eingriffe am Tumormaterial und an dem Krebsserum versuchte er die Empfindlichkeit und Spezifität der Reaktion zu erhöhen. Die wirksame Substanz — die Lipoide — isolierte er durch Alkoholextraktion. Durch Benzol-Aceton-Petrol-Aetherfraktion befreit er das Karzinomantigen von anderen Gruppenantigenen, an welche das Krebsantigen gebunden ist.

Das Serum wird zwecks Ausfällung der Euglobinfraktion nach dem Verfahren von Sachs und Altmann mit der 10fachen Menge $^1/_{250}$ Normalsalzsäure gemischt und der Kälte ausgesetzt.

Von deutscher Seite ist die Reaktion nach Lehmann-Facius noch nicht weiter nachgeprüft worden, es liegt wenigstens kein Hinweis in der Literatur vor. Es sollte deshalb mit dem erreichbaren Material diese Reaktion ausgeführt und ihr Wert beurteilt werden.

Als erste haben die Japaner Satosu Nakagawa, Toshio Takagusi und Masaki Sato mit dieser Reaktion eine größere Anzahl Seren von Tumorkranken aller Art und Kontrollseren untersucht. Im Verlauf ihrer Untersuchungen haben sie die Technik der Reaktion verfeinert und eine genaue Anleitung gegeben. Sie kombinierten die Lehmann-Faciussche Reaktion mit ihrer Sarkomextraktreaktion — die völlig auf den von Lehmann-Facius an-

gegebenen Prinzipien beruht — und nennen seitdem diese Kombination die Nakagawa-Takagusi-Reaktion. B. Fischer-Wasels hat zu dieser Namengebung eindeutig zu Gunsten von Lehmann-Facius Stellung genommen.

Den modifizierten Angaben der genannten japanischen Autoren folgend, wurde die serologische Krebsdiagnostik nach H. Lehmann-Facius an 100 Krebs- und Sarkomkranken geprüft.

Bei der Herstellung der alkoholischen Tumorextrakte richtete ich mich jedoch nach den Angaben von Lehmann-Facius.

Ein durch Operation oder Sektion gewonnener Carcinom- oder Sarkomtumor wird von nekrotischen Teilen, Blut und Bindegewebe, möglichst so befreit, daß nur noch Tumorgewebe übrig bleibt. Dieses wird in einer Organmühle zu Brei zerkleinert, mit der 10fachen Menge 96proz. Alkohols vermischt und 8—10 Tage lang im Brutschrank bei 37° aufbewahrt und häufig umgerührt. Dann wird das Gemenge filtriert und auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wird mit einer größeren Menge Benzol übergossen und bis zum Sieden erhitzt; dabei löst sich der größte Teil des Rückstandes in Benzol auf. Der Benzolextrakt wird durch ein doppeltes Papierfilter filtriert und wieder eingedampft. Der Rest wird mit einer reichlichen Menge Aceton übergossen, häufig verrührt und bis zum Sieden erhitzt. Ein Teil der Substanz geht in das Aceton über, es ist dies die acetonlösliche Fettsäurefraktion. Diese Acetonbehandlung kann mehrere Stunden bei Zimmertemperatur erfolgen. Das Aceton wird von dem ungelösten Rückstand durch vorsichtiges Dekantieren oder Zentrifugieren entfernt. Zu dem Rückstand wird siedender Petroläther gegossen, in welchem er sich auflöst. Nach Filtration wird der Petrolätherextrakt vorsichtig so eingedampft, daß der Verdampfungsrückstand noch eine dickflüssige, sirupartige Konsistenz behält, weil er sich sonst nur schwer in Alkohol löst. Der Petrolätherrückstand wird in siedendem 96proz. Alkohol aufgelöst und noch warm in einen Meßzylinder filtriert. Es wird noch so viel Alkohol zugesetzt, bis ein Viertel des primären Tumorextraktvolumens erreicht ist. Der gewonnene Extrakt wird in einer braunen Flasche mit Glasverschluß aufbewahrt.

Zur Herstellung der Tumorextrakte wurden Magen-, Mamma- und Uteruscarcinome verwandt. Die gebrauchsfertig hergestellten Extrakte wurden an sicher positiven und sicher negativen Seren ausprobiert. Einige Male wurde der Extrakt nicht brauchbar, obwohl die Herstellung völlig nach den Angaben von Lehmann-Facius geschah.

Die Seren Tumorkranker stellten zum größten Teil die Universitäts-Kliniken und städtischen Krankenanstalten Münster, das Knappschafts-Krankenhaus in Recklinghausen und das Josephs-Hospital in Dortmund-Derne zur Verfügung. Die Seren Lupuskranker bekam ich von der Lupus-Heilstätte Haus Hornheide bei Münster. — An dieser Stelle

möchte ich für die Ueberlassung der Seren und für die Unterstützung den erwähnten Kliniken und Krankenhäusern meinen Dank aussprechen. —

Das zu untersuchende Serum wurde ausnahmslos, auch wenn es sich vom Blutkuchen schon getrennt hatte und klar war, noch zentrifugiert, um die Gewähr für ein völlig reines Serum zu haben. Meistens wurden 8 Seren der Reaktion unterzogen, unter denen sich immer wenigstens ein sicher negativ reagierendes Serum befand.

Die Ausführung der Lehmann-Faciusschen Reaktion wird nach den Angaben der japanischen Autoren im folgenden beschrieben.

Je 0,5 ccm Serum wird in Röhrchen, wie sie zur Wassermann-Reaktion verwendet werden, pipettiert. Hinzugefügt werden 5 ccm $^1/_{250}$ Normalsalzsäure; dieses Gemisch wird für ½ Std. in den Eisschrank gestellt und dann 5 Min. scharf zentrifugiert. Nach dem Abgießen der Flüssigkeit wird zu dem Bodensatz 1,5 ccm physiologische Kochsalzlösung hinzugefügt; dieses Gemisch wird mit einem Glasstab verrührt, sodaß keine festen Bestandteile mehr vorhanden sind und die Flüssigkeit eine trübe Opaleszenz hat. Je 0,2 ccm dieser Lösung nimmt man in andere, ebensolche Reagenzröhrchen.

Von der Alkohol-Tumorextraktlösung nimmt man soviel, daß sie — verdünnt mit der doppelten Menge physiologischer Kochsalzlösung — ausreicht, um zu je 0,2 ccm 0,4 ccm dieser Extraktemulsion zusetzen zu können. Die Extraktemulgierung geht so langsam vor sich, daß man in rd. 20 Min. damit fertig ist. Sofort hiernach erfolgt die angegebene Vermischung von 0,2 ccm Kochsalzeuglobinlösung mit 0,4 ccm Kochsalztumorextraktlösung. Die Röhrchen mit diesem Gemisch werden kräftig geschüttelt und 5 Min. bei 3000 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert, herausgenommen und eben so kräftig geschüttelt, daß der Bodensatz aufschwimmt. Dann werden die Röhrchen wieder 2 Min. bei gleicher Tourenzahl zentrifugiert; die vorhandene Flüssigkeit wird abgegossen und der letzte Tropfen mit Fließpapier entfernt. Man setzt jetzt jedem Röhrchen 0,25 ccm einer 4proz. Formollösung zu und schüttelt sie so kräftig, daß der Bodensatz aufschwimmt und zerfällt.

Positiver Ausfall zeigt sich durch große, schollige Flocken. Bei negativer Reaktion tritt eine Trübung und nur kleinste Flockung auf.

Es wurden nach diesen Angaben ungefähr 350 Untersuchungen gemacht. Dabei zeigt es sich, daß der Ausfall am genauesten ist, wenn die ganze Reaktion sehr schnell gemacht wird. Zwischen der Zentrifugierung der Euglobinlösung und dem Hinzufügen der Tumorextraktemulsion darf nur wenig Zeit vergehen, schon nach einer ½ Std. waren die Resultate oft negativ oder weniger deutlich. Deshalb ist es zweckmäßig, wenn zwei Personen die Reaktion ausführen und sich die Arbeit teilen. Eine weitere Fehlermöglichkeit besteht in einer Trübung der alkoholischen Tumorextraktlösung. Die vorrätigen Extrakte mußten

deshalb mehrere Male filtriert werden; auf dem Filtrierpapier blieben als Rückstand feinste staubähnliche Partikelchen und einige gröbere zusammengeballte Flocken zurück, die durch unsaubere Pipetten in den Extrakt hineingekommen sein konnten. Manchmal fielen sämtliche Reaktionen negativ aus, obwohl alle Seren von Krebskranken stammten. Die nächste Untersuchung mit denselben Seren unter gleichen Bedingungen war dann normal. Eine Erklärung für diese Erscheinung liegt vielleicht in einer großen Labilität der Reaktion, denn eine fehlerhafte Ausführung lag nicht vor.

Bei Reihenuntersuchungen mit normalen Seren zeigte es sich, daß gleichmäßiges Schütteln der Röhrchen nach der vorletzten Zentrifugierung erforderlich ist, will man nicht zweifelhafte oder weniger deutliche Ergebnisse haben. Auch hier fielen ab und zu Seren positiv aus, die bei weiteren Kontrolluntersuchungen wieder negativ waren und als negative Ausfälle gewertet worden sind.

Das Ergebnis von 100 untersuchten Seren Krebs- und Sarkomkranker zeigt folgende Tabelle:

Klinische Diagnose bzw. Verdacht	Anzahl der Fälle	Positiv	Negativ
Uterus-Carcinom	36	35	1
Rectum-Carcinom	10	10	0
Mamma-Carcinom	10	9	1
Magen-Carcinom	10	8	2
Oesophagus-Carcinom	9	8	1
Haut-Carcinom	8	8	0
Lupus-Carcinom	5	4	1
Prostata-Carcinom	5	5	0
Leber-Carcinom	2	2	0
Penis-Carcinom	1	1	0
Sarkom	3	3	0
Hypernephrom	1	1	0
	100	94	6

Die Tabelle zeigt einen positiven Ausfall bei 94 Prozent der untersuchten Seren. Die oben genannten japanischen Autoren haben mit der Lehmann-Faciusschen Reaktion von 110 Seren Krebskranker 104 positiv gefunden, das entspricht einem Prozentsatz von 94,5.

Lehmann-Facius selbst hat seiner Reaktion eine andere Technik zugrunde gelegt; seine Ergebnisse sind deshalb nicht mit den vorliegenden zu vergleichen.

Die negativ ausgefallenen Reaktionen sind je 3mal gemacht worden und zeigten jedesmal ein eindeutiges Ergebnis.

Bei dem negativen Ausfall des Uteruscarcinoms handelt es sich um eine 55jährige Frau, die seit zwei Monaten über Blutungen aus dem Uterus klagt. Zur Zeit der Blutentnahme war sie gerade ins Krankenhaus eingeliefert worden. Die Probeexcision bestätigte die klinische Diagnose; eine Behandlung, welche die Reaktion beeinflußt haben könnte, war noch nicht erfolgt.

Auf mangelhafte Euglobinfällung ist die negative Reaktion bei einem inoperablen Magencarcinom zurückzuführen. Der Patient ist seit 2 Jahren krank und kachektisch. Satosu Nakagava und Mitarbeiter haben darauf hingewiesen, daß bei schwerkachektischen Patienten die Euglobinlösung manchmal ausbleiben kann und die Ursache für einen negativen Ausfall ist. Bei dem zweiten negativ reagierenden Magencarcinom, das seit einem Jahr klinisch festgestellt ist, war keinerlei Erklärung für den negativen Ausfall zu finden. Ein Mammacarcinom und ein Oesophaguscarcinom, beide negativ reagierend, waren klinisch bzw. histologisch gesichert; das erstere war seit 8 Monaten diagnostiziert und zeigte nach Radikaloperation Metastasen, das letztere war noch unbehandelt und machte seit 6 Wochen Beschwerden. Die negative Reaktion bei einer Patientin mit Lupuscarcinom ist vielleicht durch die langdauernde Radium- und Röntgenbehandlung zu erklären; die Patientin ist inzwischen als geheilt entlassen.

Es bleiben also 4 Fälle übrig, für die keinerlei Begründung des negativen Ergebnisses zu finden ist. Verantwortlich für den Ausfall muß man demnach ein unsicheres Arbeiten der Reaktion machen oder eine mangelhafte Bildung von Antikörpern.

Eine Beziehung zwischen Alter des Tumors oder dem Alter des Trägers und dem Reaktionsausfall besteht anscheinend nicht. Neben Carzinomen, die erst seit kurzer Zeit in Erscheinung traten, reagierten auch Seren von Patienten negativ, die schon häufig und erfolglos behandelt waren. Das Alter der 6 negativ reagierenden Patienten schwankt zwischen 43 und 65 Jahren.

Unter den untersuchten Fällen befanden sich 5 Seren von Kranken, deren Blut bei einer Nachuntersuchung entnommen wurde und die klinisch geheilt waren und auch ihrem Beruf wieder nachgingen. Wenn trotzdem ein positiver Reaktionsausfall besteht, muß angenommen werden, daß der Tumor latent weiterbesteht, oder daß der ganze Organismus sich in einer Abwehrstellung befindet und noch Antikörper bildet oder besitzt. Falls diese Feststellungen an einem größeren Krankenmaterial bestätigt werden können, kann die Reaktion unter Umständen auch für eine Frühdiagnose maligner Neubildungen herangezogen werden und einen Hinweis für eine genaue klinische Untersuchung auf Krebs bilden.

Die schon zitierten japanischen Autoren haben beobachtet, daß Seren, die direkt nach einer Operation oder Röntgenbestrahlung entnommen

wurden, ein negatives Ergebnis zeigten, aber nach einigen Tagen wieder positiv waren. Diese Feststellung kann nicht bestätigt werden; positiver Ausfall wurde sowohl vor einer Operation oder Röntgenbestrahlung festgestellt als auch sofort nach der Behandlung und einige Zeit später. Ein negatives Resultat war lediglich in dem einen Fall vorhanden, der bei der Beschreibung der negativen Reaktionsergebnisse erwähnt wurde. Dort erfolgte die Blutentnahme, als die Patientin schon lange Zeit in Behandlung war und als geheilt galt.

Es wurden weiter 15 Fälle von Lupuskranken der Krebsreaktion unterzogen, von denen 2 positiv reagierten. Eine maligne Entartung ist bei diesen Fällen nicht sichergestellt. Die Möglichkeit für ein latentes Carcinom oder für eine Krebsdisposition ist deswegen nicht auszuschließen, und deswegen brauchen diese positiven Ausfälle nicht als Fehlergebnisse gewertet zu werden.

185 Seren wurden untersucht, die von der Wassermann-Abteilung des hiesigen Hygienischen Institutes zur Verfügung gestellt wurden. Von diesen wahllos entnommenen Seren reagierten 8 (4,2 %) positiv. Ueber 3 positive Seren konnte in Erfahrung gebracht werden, daß keinerlei Anzeichen für eine bösartige Neubildung vorhanden sind; von den übrigen 5 Seren liegt leider keine Angabe vor. Bei diesen 8 Fällen spricht der positive Ausfall für eine unspezifische Reaktion oder für eine Krebsdisposition, die schon einen positiven Reaktionsausfall hervorrufen kann. S e h r t hat in einer Arbeit über seine Indophenolblau-Sauerstoffreaktion bei Krebskranken darauf hingewiesen, daß bei der Zahl seiner positiven Reaktionen normaler Seren eine überraschende Uebereinstimmung besteht mit der Prozentzahl der Krebstodesfälle, nämlich 12 % positive Reaktionen bei 11,07 % Todesfällen an Krebs in Baden.

Er hat ferner die Leistungsfähigkeit der krebsdiagnostischen Methoden miteinander verglichen. Nach seiner Aufstellung schwankt die Prozentzahl der diagnostizierten Fälle bei den einzelnen Reaktionen zwischen 47,2 % und 95,5 %. Die Zahl der krebsfreien Fälle, die trotzdem eine positive Reaktion zeigt, bewegt sich zwischen 5 % und 51,7 %. Ein Vergleich dieser Zahlen mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen von 94 % bzw. 4,2 % spricht deutlich für den Wert der untersuchten Reaktionen, sodaß auf Grund der Untersuchungen gesagt werden kann, daß dieser Krebsnachweis als Hilfsmittel zu einer Tumordiagnose durchaus herangezogen zu werden verdient.

Zusammenfassung.

Es werden die wichtigsten und bekanntesten serologischen und cytologischen Krebsreaktionen kurz beschrieben unter besonderer Berücksichtigung der Freund-Kaminerschen Feststellung über die carcinolytischen Fähigkeiten des normalen Serums, auf die sich die Lehmann-Faciussche Reaktion aufbaut.

Nach der Modifikation von Satosu Nakagava, Toshio Takagusi und Masaki Sato wurde die Krebsdiagnostik nach Lehmann-Facius an 100 Seren Krebskranker untersucht; positiver Ausfall bei 94 %, negativer trotz gesicherter klinischer Diagnose 6 %. Dabei sind 2 Seren, für deren negatives Ergebnis ein Fehler im Serum und ein geheiltes Lupuscarcinom verantwortlich gemacht wird.

Von 15 untersuchten Seren Lupuskranker waren 2 positiv, ohne daß ein klinischer Hinweis für maligne Entartung vorlag.

185 normale Seren wurden untersucht, von denen 8 (4,2 %) positiv reagierten. Ueber den Wert dieser Ausfälle wird auf die Angaben von Sehrt verwiesen, der zwischen positivem Reaktionsergebnis normaler Seren und Prozentzahlen der Krebstodesfälle bei seinen Untersuchungen fast dieselben Werte erreicht hat.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer serologischer Krebsnachweise fällt zu Gunsten der angegebenen und untersuchten Lehmann-Faciusschen Reaktion aus.

Trotz dieser günstigen Ergebnisse besteht der Eindruck, daß dieser serologische Krebsnachweis wegen seiner nicht leichten Ausführung und der relativ häufig auftretenden unsicheren Ausfälle noch nicht laboratoriumsreif ist.

Für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas bin ich Herrn Professor Jötten, für mancherlei Ratschläge Herrn Dozenten Dr. habil. Reploh sehr zu Dank verpflichtet.

Schrifttum.

1. **Fischer-Wasels, B.**: Zur serologischen Krebsdiagnostik. Nach Lehmann-Facius. Bemerkung zu der Arbeit von Nakagawa, Takagusi u. Yoshida in dieser Wochenschrift 1935 S. 1218. Kl. W. 1935 Nr. 42 S. 1509.

2. **Caspari, W.**: Die experimentelle Erforschung der Geschwülste vom Standpunkt der Infektions- und Immunitätslehre. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, III. Auflage, 1929, Erster Band, zweiter Teil, S. 1069. Verlag Gustav Fischer und Urban u. Schwarzenberg. Jena, Berlin und Wien.

3. **Lehmann-Facius, H.**: Die Serodiagnostik des Carcinoms durch Präzipitine. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 48, 1926, S. 397.

4. **Derselbe**: Untersuchungen zur Serologie der Carcinomlipoide. Ebenda Bd. 56, S. 464.

5. **Derselbe**: Ueber den Mechanismus der Carcinomzellen lösenden Fähigkeit des menschlichen Blutserums. Ebenda Bd. 59, 1927, S. 185.

6. **Derselbe**: Zur Frage der Lipoidantigene und Antikörper im Blutserum bei malignen Tumoren und Gravidität. Ebenda Bd. 75, 1932, S. 217.

7. **Derselbe**: Versuche zur Methodik für die serologische Krebsdiagnose durch Lipoidausflockung. Ebenda Bd. 80, 1933, S. 181.

8. **Derselbe**: Chemisch-serologische Fraktionierung und Spezifität von Carcinomextrakten. Ebenda Bd. 82, 1934, S. 99.

9. **Derselbe u. Tadao Toda**: Ueber Bedingungen und Methodik zum Nachweis carcinomspezifischer Antigenfunktionen. Ebenda Bd. 67, 1930, S. 373.

10. **Derselbe**: Ueber gruppenspezifische und heterogene Strukturen in Lipoidantigenen bösartiger Geschwulste. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 41, 1931, S. 521.

11. **Derselbe**: Experimentelle Grundlagen zum serologischen Nachweis des spezifischen Krebsantigens. Kl. Wochenschrift 1930, Heft 52, S. 2430.

12. **Derselbe**: Serologischer Nachweis von Krebsantikörpern bei Krebskranken durch eine neue Methode. Ebenda 1932, Heft 18, S. 775.

13. **Landsteiner, K.:** Die Lipoide in der Immunitätslehre. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, III. Aufl., 1929, erster Band, zweiter Teil, S. 1069. Verlag Gustav Fischer und Urban u. Schwarzenberg, Jena, Berlin und Wien.

14. **Sachs, H.:** Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination, Baktericidie (Lyse) und Komplementbindung. Ebenda Bd. 3, erster Teil, S. 203.

15. **Teutschländer u. Werner:** Methoden der Tumorforschung. Ebenda Bd. 10, S. 637.

16. **Freund u. Kaminer:** Offizielles Protokoll der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Wiener Kl. Wochenschrift 1910, Heft 10, S. 378—379.

17. **Fuchs, Hans J.:** Ueber Spezifität der Fibrine. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 77, 1932, S. 343.

18. **Klein, G.:** Krebsdisposition, Krebsabwehr und ihre Diagnose. Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 183, 1935, S. 194—202.

19. **Sachs, H.:** Zur Frage der serologischen Reaktionsfähigkeit bei Geschwulstkrankheiten. Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 35, 1933, S. 275.

20. **Satosu Nakagawa und Mitarbeiter:** Unsere serologische Krebsdiagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Lehmann-Facius'schen Krebsreaktion. Kl. Wochenschrift 1934, Nr. 49, S. 1755.

21. **Dieselben:** Weiteres über unsere serologische Krebsdiagnostik. Klin. Wochenschrift 1935, Nr. 34, S. 1218.

22. **Nakagawa u. Sato:** Methodik unserer serologischen Krebsdiagnostik. Kl. Wochenschrift 1936, Heft 1, S. 21.

23. **Sehrt, Ernst:** Die Indophenolblau-Sauerstoffreaktion bei Krebskranken. Kl. Wochenschrift 1935, Nr. 1, S. 19.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 15. 4. 1910 als Sohn des Landwirtes Hugo Middeldorf zu Leveringhausen-Waltrop. Nach Besuch der Volksschule in Leveringhausen, der Rektoratschule in Waltrop, des Gymnasiums in Recklinghausen und Werl i. Westf., bestand ich im März 1930 mein Abiturium in Werl am städtischen Gymnasium. Die ersten beiden Semester studierte ich in Freiburg Rechtswissenschaften, dann wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und bestand nach 5 Semestern in Freiburg das Physikum. 2 klinische Semester verbrachte ich in Freiburg und bestand nach Schluß des 6. klinischen Semesters am 23. November 1936 in Münster an der Wilhelms-Universität mein Staatsexamen mit „gut".

Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant in Dortmund am Brüderkrankenhaus tätig.